FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N

695

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

695

PAR

Chantal PROUTEAU

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 6 Décembre 1933 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1968

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ÉTUDE DES MOUVEMENTS CHOREO-ATHETOSIQUES OBSERVÉS DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE CÉRÉBRALE ET HÉPATIQUE ACQUISE

Président : Monsieur R. GARCIN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Chantal PROUTEAU

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 6 Décembre 1933 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1968

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ÉTUDE DES MOUVEMENTS CHOREO-ATHETOSIQUES OBSERVÉS DANS LA DÉGÉNÉRESCENCE CÉRÉBRALE ET HÉPATIQUE ACQUISE

Président : Monsieur R. GARCIN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon PERE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0092

A Monsieur le Professeur GARCIN

Professeur de la Clinique Neurologique à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

A mes Maîtres

EXTERNAT

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Professeur COUINAUD

Monsieur le Docteur FOUQUET

In memoriam

Monsieur le Professeur LEREBOULLET

Monsieur le Professeur GARCIN

A Monsieur le Professeur Agrégé GODLEWSKI

Médecin Assistant à la Salpêtrière

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ETUDE DES MOUVEMENTS CHOREO - ATHETOSIQUES OBSERVES DANS LA DEGENERESCENCE CEREBRALE ET HEPATIQUE ACQUISE

-:-

INTRODUCTION

-:-

L'encéphalopathie hépatique chronique acquise associe un dysfonctionnement hépatique à des signes neurologiques. C'est à l'occasion d'une observation clinique étudiée dans le service de notre Maître Monsieur le Professeur GARCIN que nous avons repris l'étude des mouvements choréo-athétosiques observés dans la dégénérescence cérébrale et hépatique acquise. Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, qu'il trouve ici l'expression de nos respectueux remerciements.

Après un bref rappel historique nous rapportons cette observation ; puis en la comparant à celles de la littérature, nous discutons les problèmes anatomo-cliniques diagnostiques, étiopathogéniques et thérapeutiques qu'elle soulève.

-:-

P L A N

I - Introduction
II - Historique
III - Observation
IV - Diagnostic - Commentaires
V - Observations de la littérature
VI - Etude clinique et biologique
VII - Anatomo-pathologie
VIII - Pathogénie
IX - Traitement
X - Conclusion

-:-

HISTORIQUE

-:-

Les auteurs anciens mentionnent déjà la survenue de troubles neuropsychiatriques chez certains malades atteints d'affection hépatique (HIPPOCRATE, GALIEN).

MORGAGNI (1761) constate qu'un coma précédé de convulsions peut survenir au cours d'une atrophie jaune aiguë du foie.

Au XIXe siècle, plusieurs observations cliniques comportent une atteinte hépatique associée à des troubles neurologiques et mentaux. FRERICHS (1860) étudie 31 cas, LANCEREAUX (1839) décrit des troubles moteurs. Les observations de GOWERS (1888) font état, comme dans le cas que nous rapportons, de troubles choréiques.

La dégénérescence hépato-lenticulaire prend son autonomie clinique à la suite des travaux de WESTHALL STRUMPFELL, WILSON (1912) puis de HALL (1921). Mais c'est dès 1914 que la forme acquise lui est opposée par Von WOERKER.

Le rôle de l'ammoniaque a été envisagé à la suite des travaux d'ECK, HAHN, MASSEN, NENCKI, PAVLOW provoquent une intoxication par la viande chez le Chien porteur d'une fistule d'Eck et décrivent un syndrome fait d'une ataxie progressive avec tremblement, torpeur et coma.

La détoxication de l'ammoniaque par la syn-

thèse glutaminique cérébrale est décrite par KREBS (1935), Von EULER (1938). MANN et BOLLMAN, reprenant les travaux sur le Chien, constatent que la destruction du foie par le tétrachlorure de carbone ne modifie en rien le syndrome.

Les travaux cliniques sont repris en Amérique par WIGGONE et MALAMUD (1942), au Japon par INOSE (1950) qui décrit un "type spécial de dégénérescence" hépato-cérébral et tout récemment VICTOR, ADAMS et COLE, leur consacrent un mémoire exhaustif (1965).

Le syndrome de dégénérescence hépato-cérébrale acquise est devenu plus fréquent depuis le développement du traitement chirurgical de l'hypertension portale équivalent d'une fistule d'Eck humaine.

-:-

OBSERVATION

-:-

Mr. NIZ ... Emile, est adressé à la Clinique Neurologique de la Salpètrière le 25 juillet 1967 par le Docteur A. CORCOS de Tunis pour des mouvements anormaux.

Antécédents :

Le malade est né le 1er janvier 1902. Il est célibataire. Son père a été diabétique de même que l'un de ses quatre frères. Il n'a aucun antécédent personnel.

Le début exact de la maladie est difficile à préciser. Le malade le rattache aux suites d'une intervention, sous anesthésie générale, pour hernie inguinale. Le Docteur CORCOS a constaté l'existence de mouvements chorée-athétosiques avec troubles de la parole et de la marche lors d'une hospitalisation relativement récente motivée par une tentative de suicide par les barbituriques. Depuis l'été 1966, le malade ressent une gène à la marche et une fatigabilité croissante ; puis la grande maladresse de ses mains l'oblige à cesser ses activités de stomatologiste.

Lorsque Mr. N... est hospitalisé, à la Clinique Neurologique, sa détérioration intellectuelle est évidente et rend impossible un interrogatoire approfondi. Il répond très lentement sans se préoccuper des mouvements anormaux qu'il paraît méconnaître, mais reste bien orien-

té dans le temps et l'espace.

L'examen met en évidence des signes neurologiques et des signes hépatiques.

A la marche, les mouvements anormaux sont diffus, intenses et permanents, ils prédominent aux extrémités distales, à la face et restent plus discrets au tronc. Ils débutent par des mouvements de flexion extension avec parfois hyperextension et enroulement des doigts, des poignets, des orteils de quelques centimètres d'amplitude, puis ils s'étendent surtout aux bras, vers l'extrémité proximale. Ils sont rapides entre 40 et 60 par seconde, irréguliers et asynchrones. Le visage, inexpressif, est déformé par des clignements des paupières et des tiraillements des commissures labiales. Au repos complet le malade est à peu près immobile. Lors du moindre geste spontané, de la parole, de la marche, les mouvements apparaissent et persistent au maintien des attitudes ; ils cessent lors du geste volontaire ou commandé dans le segment de membre intéressé mais s'accompagnent alors, à distance, de véritables syncinésies non imitatives homo ou contrôlatérales. La volonté les affaiblit sans les contrôler tout à fait. Le malade peut ainsi effectuer des gestes usuels mais son écriture est très grande, déformée, presque illisible.

Le reste de l'examen neurologique note un élargissement du polygone de sustentation, à la marche, une hypotonie, une voix lente, monotone et éteinte et des réflexes ostéo-tendineux vifs.

L'étude des fonctions symboliques est normale mais les tests psychologiques (Binois-Pichot ; Wechsler, Rey, Bender, Benton) confirment l'existence d'une détérioration "organique, massive, globale" ; toutes les épreuves sont atteintes sauf celles faisant appel à des acquisitions verbales anciennes.

Le fond d'oeil montre une choroidose myopique, la ponction lombaire ramène un liquide clair contenant 0,30 g/l d'albumine, 0,4 élément, où les réactions de Pandy et du Benjoin colloïdal sont normales ; l'épreuve de Queckenstedt-Stockey est aussi normale. Les radios du crâne sont normales. L'EEG (31.7.1967) comporte des "signes discrets de souffrance cérébrale d'origine essentiellement sous corticale". Le gamma encéphalogramme 527.9.1967 est normal.

L'atteinte hépatique se traduit par un subictère et une hépatosplénomégalie. La paroi abdominale est souple sans circulation collatérale visible ; le foie est très dur, régulier, débordant de trois travers de doigt le rebord costal. La rate est dure et volumineuse ; son pôle inférieur atteint l'ombilic.

L'examen cardiovasculaire montre une discrète hypertrophie ventriculaire gauche et une tension artérielle de 15/8.

Les fosses lombaires sont libres de même que les aires ganglionnaires.

L'amaigrissement est considérable aux dires du malade, la température est normale.

Les examens hématologiques biologiques donnent les résultats suivants :
vitesse de sédimentation à 2 mm à la première heure, 6 mm à la deuxième, anémie à 3 520 000 globules rouges et leucopénie de 2 900 globules blancs dont 70 p.cent de polynucléaires neutrophiles, 4 éosinophiles, 25 lymphocytes et 1 monocyte, thrombopénie à 80 000/mm3 ; granulopénie médullaire avec diminution des polynucléaires et des métamyélocytes, présence de granulations toxiques dans les myélocytes, normoblastose à 67 p.cent avec anisocytose et rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}}$ de 0,38.

Les épreuves hépatiques sont en faveur d'une cirrhose : bilirubine à 26 mg/l dont 15 de libre, cholestérol total à 1,30 g/l, rétention de 12 mg de Brome-Sulfone-Phtaléine à la 45e minute, protides totaux de 59 g/l avec rapport sérine/globulines de 1,15, ammoniémie de 0,60 mg/l, taux de prothrombine de 45 p.cent, transaminases sériques normales. La laparoscopie (12.8.1967) conclut à une masse tumorale probablement splénique dont on aperçoit le pôle inférieur.

Les autres examens comportent un taux d'urée sanguine de 0,23 g/l dont le coefficient d'épuration urinaire est de 73 p.cent, une glycémie de 0,93 g/l, une réaction de Bordet-Wassermann négative dans le sang et le liquide céphalo rachidien et enfin un taux normal de céruléoplasmine et une cuprémie de 120 gammas pour 100 ml.

Aucun diagnostic définitif n'est alors porté. Ce tableau clinique complexe associe un syndrome neurologique à une atteinte hépatosplénique. L'affaiblissement intellectuel et les mouvements anormaux inclassables, d'allure choréo-athétosiques surviennent tardivement chez un homme de 65 ans sans antécédent personnel ou familial dont le métabolisme cuprique est normal. L'atteinte hépato-splénique consiste en une splénomégalie tumorale ou seulement hypertrophique, une pancytopénie et des altérations biologiques hépatiques.

Le malade est donc envoyé dans le service du Professeur Jean BERNARD afin de préciser l'étiologie de cet hypersplénisme. Divers examens sont effectués.

L'urographie intraveineuse montre, à gauche, des cavités rénales extrêmement remaniées, étirées distendues qui font hésiter entre un processus intrinsèque et une compression par une

grosse rate. L'aortographie (Dr. HERNANDEZ) révèle des artères normales mais l'artériographie sélective coeliaque montre "une hypertrophie splénique et une augmentation du calibre artériel avec des sinuosités artérielles d'une ampleur assez exceptionnelle. Deux anévrysmes sont certains. L'un se projette sur la naissance de la 11e côte gauche, l'autre à gauche de D 12. Deux anévrysmes intrasplèniques sont aussi certains. Le retour veineux s'organise dans une énorme veine (gastrique ? gastrorénale ?). Les calcifications hépatiques ne sont-elles pas celles de branches portes ? Il n'est pas impossible qu'il existe une altération hépatique gauche".

Les explorations biologiques affirment la cirrhose hépatique que n'expliquerait pas une thrombose portale isolée (Dr. RUEFF). Mais la ponction - biopsie hépatique est impossible du fait d'une baisse importante du complexe prothrombique (proconvertine 23 p.cent, proaccélérine 32 p.cent). Une scintigraphie hépatique (22.11.1967) difficile à interpréter en raison des artefacts liés aux mouvements anormaux ne permet pas de retenir un éventuel adénocancer du foie. Une bilharziose est éliminée par le Dr. GENTILINI. Le professeur CAROLI conclut à une atteinte hépatique secondaire à la pyléphlébite plutôt qu'à une hépatopathie compliquée de pyléphlébite. Le problème de l'unicité de la symptomatologie reste posé (Dr. CAROLI, Dr. BASCH).

Enfin une hypocalcémie est retrouvée plusieurs fois à 75 mg avec phosphorémie, phosphaturie normales, et une calciurie à 110, (150 mg/24 h) soit la limite inférieure de la normale.

Le malade revient dans le service; l'état clinique s'est discrètement amélioré. Les mouvements anormaux sont moins intenses et d'am-

plitude plus limitée. Un traitement qui associe régime hypoprotidique, arginine injectable puis buvable et sédatifs légers paraît favoriser cette sédation. L'état psychique est inchangé.

Les taux d'ammoniémie passent de 1 mg/l (19.9.1967) à 0,50 mg/l (15.10.1967).

Le diagnostic proposé est finalement celui de dégénérescence cérébrale et hépatique acquise secondaire à un shunt porto-cave en apparence congénital.

Le malade part en maison de repos. Il est de nouveau hospitalisé le 29.12.1967 en raison de l'apparition d'un ictère cutanéo-muqueux généralisé, d'intensité modérée, le lendemain d'une injection de "Lysortine". Mais il ne s'agit que de coïncidence.

Les mouvements anormaux ne se sont pas modifiés depuis le mois d'octobre.

A l'examen de l'abdomen, la paroi est un peu distendue mais il n'y a pas d'ascite, le volume du foie et de la rate reste inchangé. Il n'y a ni sels et pigments biliaires dans les urines ni sang dans les selles.

Les épreuves hépatiques donnent les résultats suivants : bilirubine totale 47 mg/l dont 38 libre ; phosphatases alcalines 4,5 U; acides totales : 0,3 U ; transaminases sériques SGPT 65 U, SGOT 90 U ; taux de prothrombine 45 p. cent, cholestérol total 1,30 g/l ; protides sanguins 62 g ; test au thymol 15 U Vernes, au Kunkel Zinc 30 vernes et au Kunkel Phénol 15 U vernes, ammoniémie 0,40 mg/l.

L'anémie est modérée de 3 800 000 globules rouges avec une leucopénie exagérée de 1 800 dont 55 p.cent de polynucléaires neutrophiles et 110 000 plaquettes ; la vitesse de sédimen-

tation, le rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{normocytes}} = \frac{26}{57} = 0,45$ s'est encore aggravé.

Les examens biologiques et l'absence de signes cliniques prémonitoires permettent d'éliminer une hépatite infectieuse ou "une pathologie de la seringue". L'injection de lysortine paraît avoir été une coïncidence. Il s'agit donc là d'une poussée de décompensation de la cirrhose hépatique sur un mode ictérique dont la survenue associée à l'aggravation de l'hypersplénisme nous paraît un facteur de pronostic grave.

-:-

DIAGNOSTIC - COMMENTAIRES

-:-

Les mouvements anormaux et la détérioration intellectuelle progressive ont d'abord fait discuter la chorée de Huntington et ce diagnostic méritait d'autant plus d'être évoqué que parmi les quelques cas à début neurologique de dégénérescence hépatique et cérébrale analogues au nôtre, le syndrome hépatique n'est devenu évident que de nombreuses années après, soit 1 à 13 ans. L'absence d'élément familial a paru dans notre observation un élément important et surtout la découverte d'un shunt porto-cave en apparence congénital a permis de poser le diagnostic de dégénérescence cérébrale et hépatique.

Mais le début est ici bien tardif ; il n'y a aucune incidence familiale, le métabolisme du cuivre est normal. Il ne peut s'agir ici que d'une forme acquise de la maladie. Plusieurs autres diagnostics avaient rapidement été éliminés. La maladie de Creutzfeld-Jacob comporte aussi des troubles psychiques et des mouvements anormaux ; le malade est détérioré et non dément, et son état clinique s'aggrave peu. Il est cependant intéressant de constater la ressemblance des lésions anatomiques de la maladie de Creutzfeld-Jacob et des observations publiées de dégénérescence hépato-cérébrale acquise ; cependant, dans ces dernières, la spongiose est aussi très marquée dans les noyaux gris.

L'encéphalopathie de l'avitaminose B au cours des cirrhoses éthyliques a pu donner des troubles mentaux touchant principalement les fonctions mnésiques. Mais les troubles moteurs ne comportent pas de mouvements anormaux. Rappelons que c'est une cause rare de dégénérescence hépatique et cérébrale et que de toute façon, il n'y a aucun antécédent d'éthylisme chez ce malade.

Enfin, une anoxie liée à la tentative de suicide ne peut être envisagée car celle-ci semble avoir eu lieu après le début de la maladie.

Le diagnostic de dégénérescence cérébrale et hépatique acquise secondaire à l'existence d'un shunt porto-cave en apparence congénital, nous paraît donc le diagnostic à retenir.

-:-

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

-:-

Parmi les diverses observations colligées dans la littérature nous voudrions rapporter celles qui nous paraissent les plus proches de notre cas.

I - Observation de GREENFIELD (1954)

Mr. N... 37 ans, a eu un ictère à l'âge de 5 ans, puis des épisodes récurrents au cours de l'adolescence. Devant la constatation d'une splénomégalie, le diagnostic de cirrhose portale est posé. L'épreuve de l'hippuricurie provoquée montre une excrétion à 49 p.cent de la normale. Le test au thymol est négatif.

L'examen neurologique met en évidence un syndrome moteur : tremblement, réflexes ostéotendineux vifs, et une détérioration intellectuelle progressive.

Trois ans après apparaissent des mouvements anormaux choréo-athétosiques et des épisodes de coma régressifs. Le malade meurt à 41 ans.

A l'autopsie, le foie est lobulé, la rate augmentée de volume. Les lésions cérébrales sont sévères dans le cortex, le locus niger, et moindres dans les noyaux gris. Le dosage du cuivre hépatique et cérébral est normal.

II - Observation de BALTZAN (1957)

Mr. N..., 50 ans, diabétique, a des épisodes de coma intercurrents et des troubles moteurs faits de mouvements choréo-athétosiques et d'un tremblement.

L'épreuve à la BSP montre une rétention de 21 p.cent. Le métabolisme du cuivre est normal.

L'examen anatomopathologique montre une thrombose de la veine porte avec création spontanée d'un shunt porto-cave. La cirrhose est minime. Dans l'encéphale il existe une nécrose avec démyélinisation du cortex frontal. La spongiose intéresse les couches corticales profondes dans la circonvolution précentrale et s'atténue dans les noyaux gris. L'astrocytose de type II d'Alzheimer est diffuse, située dans les mêmes régions que la spongiose.

III - Observations de HURWITZ (1965)

Cas n°1 - Mr. N... 51 ans

Chez un malade aux antécédents d'alcoolisme, un an après une hématémèse, une anastomose porto-cave termino-latérale est établie.

Dans les suites, apparaît une confusion mentale, sensible au régime protidique.

La détérioration intellectuelle est progressive. Cinq ans après le début de la maladie apparaissent des mouvements anormaux des extrémités et de la tête, et le malade meurt en 1962.

L'examen anatomique montre une atrophie cirrhotique post-nécrotique du foie.

Cas n°2 - Mme N... 59 ans, n'a pas d'antécédent.
Le début des troubles est neurologique :

difficultés à la marche, parole lente, troubles mnésiques, baisse de l'attention. A l'examen, on note un tremblement grossier à l'épreuve doigt-nez et les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

L'électroencéphalogramme montre un ralentissement diffus du rythme de base avec des ondes theta.

Le foie et la rate ne sont pas palpables. La rétention de la BSP est de 50 p.cent à la 45e minute. Il existe des varices oésophagiennes. L'évolution est entrecoupée de comas transitoires. La détérioration mentale est progressive. Un an après le début de la maladie apparaissent des mouvements anormaux.

La mort survient après trois ans dans un tableau de coma hépatique.

Cas n°3 - Mme N... est diabétique depuis l'âge de 15 ans

Au cours d'un examen systématique une hépatosplénomégalie est découverte. Quelques mois après, des mouvements choréo-athétosiques apparaissent, avec flapping tremor et ataxie. Le régime hypoprotidique améliore le flapping tremor et l'ataxie, mais les mouvements choréo-athétosiques persistent.

La malade est encore en vie trois ans après.

Cas n°4 - Mme N... 39 ans, n'a pas d'antécédents.
La maladie est révélée par un syndrome hématologique anémique. La découverte d'une hépatosplénomégalie fait porter le diagnostic de cirrhose portale (1956).

Les troubles neurologiques apparaissent quatre ans après le début de la maladie. La première manifestation est une hémiparésie gauche régressive. Quelques mois après surviennent des

mouvements choréo-athétosiques. La détérioration intellectuelle est progressive.

Huit ans après le début de la maladie, la malade est toujours en vie.

IV - Observations de Victor ADAMS et COLE (1965)

Cas n°5 - Mme N ... 50 ans a des antécédents hépatiques et présente depuis 8 ans des épisodes de douleurs dans l'hypochondre droit, de vomissements avec fièvre et ictère.

En 1952, après une cholécystectomie, un ictère persiste pendant trois mois.

En 1957, la malade est confuse et un tremblement apparaît ; aux membres inférieurs, il existe lors du maintien des positions et disparaît au repos ; aux membres supérieurs il est de "tempo parkinsonien" par son temps d'apparition entraînant un déplacement important. Les mouvements volontaires sont lents dysmétriques, interrompus par le tremblement. La face est grimaçante animée de tremblements de la langue, des joues ; ainsi que des mouvements involontaires de la langue.

En 1959, un diabète est découvert. Le diagnostic d'hémochromatose est exclu. Le malade est inattentif, amnésique jusqu'à oublier sa date de naissance. Des petits mouvements choréiques apparaissent. Les mouvements volontaires au niveau des membres supérieurs sont devenus grossiers, persistants au repos, majorés lors des mouvements volontaires. A l'épreuve doigt-nez existe un tremblement en fin de course. On note encore une diminution de la sensibilité profonde et un nystagmus horizontal.
Il existe une cardiomégalie, une athérosclérose aortique. Le métabolisme du cuivre est normal.

L'examen anatomique montre une cirrhose de

type post-nécrotique, des anomalies des vaisseaux spléniques : shunt spontané splénorénal, et calcifications et anévrysmes de l'artère splénique.

Les circonvolutions cérébrales sont atrophiées, le cortex aminci. Le troisième ventricule est dilaté, la spongiose est importante dans les couches corticales profondes et dans le noyau rouge. L'astrocytose est très importante, touchant le cortex, les noyaux sous thalamiques, le cervelet et à un degré moindre le putamen, le noyau caudé, le noyau dentelé. Il existe une prolifération d'astrocytes fibreux et de microglie.

Cas n°24 : chez Monsieur M ..., 52 ans, atteint d'une cirrhose post-nécrotique, un shunt porto-cave est réalisé.

Deux ans après, apparaît une instabilité à la marche, et au demi-tour. Les mouvements des bras et des jambes sont lents et maladroits. Un tremblement grossier ample, irrégulier apparaît lors du maintien des positions. Il y a de la dysarthrie. La sensibilité profonde est diminuée, il existe une détérioration intellectuelle et des troubles mnésiques.

L'hyperammoniémie atteint 210 gamma/100 ml. Le métabolisme du cuivre est normal.

Le malade subit alors une iléostomie et malgré le régime hyperprotidique, l'ammoniémie devient normale. Il y a une amélioration des mouvements choréo-athétosiques, de la dysarthrie. La mémoire est meilleure. Les tests de Welschler-Bellevue objectivent l'amélioration intellectuelle.

V - Observations de TOGHILL

Cas n°1 - Mme N... est née en 1911.

En 1930, la malade présente un ictère après une injection intra-veineuse, qui guérit.

En 1951, elle a un nouvel ictère dont la guérison est plus lente ; il est suivi d'une hématémèse.

En 1952, la découverte d'une splénomégalie avec thrombocytopénie et altérations hépatiques parenchymateuses conduit à une splénectomie.

Sept hématémèses surviennent encore, et en 1955 un bilan montre une cirrhose hépatique confirmée par biopsie, avec atteinte biologique. Une anastomose porto-cave est établie en 1956.

Les premiers troubles neurologiques apparaissent un an après et débutent par une instabilité, une dysarthrie, un flapping tremor qui sont intermittents. L'électroencéphalogramme montre un rythme alpha symétrique, dominant.

En 1959, les troubles neurologiques sont devenus constants, faits de tremblement, de mouvements choréo-athétosiques et de dysarthrie, l'émotivité est labile.

En 1962, il existe des mouvements choréïformes incessants des mains, de la face avec protrusion de la langue lors de la parole, et des mouvements athétosiques des bras responsables de maladresse et de lenteur.

En 1963, après un coma transitoire, les mouvements involontaires deviennent dominants ; la parole est inintelligible ; l'orientation est pauvre.

La malade meurt dans un tableau de coma.
Le métabolisme du cuivre est toujours resté normal.
L'examen anatomique montre un foie atrophique, de 680 g, à petits nodules, avec dépôts

d'hémosidérine, de type cirrhose post-nécrotique. L'anastomose porto-cave est large.

Au niveau de l'encéphale il existe une spongiose des couches corticales profondes occipitale, frontale, du noyau caudé et du pôle supérieur du putamen. Les neurones du noyau dentelé et de l'olive inférieure sont raréfiés.

L'astrocytose de type II d'Alzheimer est abondante avec présence de granulations P.A.S. + intranucléaires et prolifération capillaire.

Cas n°2 - Mr. N... 62 ans a des antécédents d'éthylisme.

Il présente une hépatosplénomégalie.
En 1962, une hématémèse conduit à une anastomose porto-cave.

En 1964 un syndrome neurologique apparaît chez ce malade confus. Il comporte de grands mouvements de torsion des membres supérieurs et inférieurs, des grimaces de la face avec protrusion de la langue et un signe de Babinski bilatéral.

L'électroencéphalogramme montre un ralentissement de l'activité de base sans bouffées de haut voltage.

Après trois jours d'un traitement qui associe néomycine, dextrose, puis régime hypoprotidique, le réflexe cutanéo-plantaire se fait en flexion ; les mouvements anormaux persistent, plus légers ; la marche reste toujours impossible.

-:-

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

-:-

La symptomatologie de cette affection n'est pas univoque du fait de la constitution progressive et diffuse du syndrome, souvent accélérée à la suite d'épisodes aigus partiellement récurrents.

Le début de la maladie se fait à l'âge moyen de la vie : les chiffres extrêmes sont de 33 à 70 ans avec une moyenne de 51 ans. Elle s'observe aussi bien chez l'homme (21 cas) que chez la femme (16 cas). Les premières manifestations sont plus fréquemment hépatiques (85 p.cent). Les signes neurologiques peuvent apparaître en quelques jours ou après quelques années. La même irrégularité se retrouve lorsque le début de la maladie est neurologique.

Les troubles neurologiques

Les mouvements anormaux sont retrouvés presque constamment variables dans leur intensité et leur étendue. Ils sont désignés tantôt comme choréiques, tantôt athétosiques. Ils prédominent nettement aux membres supérieurs et à la face : changement constant de position des doigts et des mains, extension flexion, froncements tiraillement de la face, protrusion de la langue, dysarthrie, plus rarement torsion des bras et des jambes.

Une rigidité est parfois trouvée, principalement lors des épisodes aigus. Plus rarement

existe une hypotonie comme dans notre observation.

Le tremblement est un signe d'une grande constance. Surtout intermittent, rare au repos, il n'apparaît souvent que lors du maintien des positions. Il est fin et rapide, ou irrégulier et plus lent lors des épisodes aigus et en fin d'évolution.

L'atteinte pyramidale est discrète, les réflexes cutanés plantaires sont généralement en flexion, s'inversant lors des épisodes aigus ou dans les cas avancés. Les réflexes ostéo-tendineux sont toujours vifs, le clonus du pied est très fréquent.

Parallèlement au syndrome moteur, existe constamment un syndrome psychique. La vigilance est diminuée ; les troubles de l'humeur sont à type d'indifférence et d'inattention ; la mémoire des faits récents est la plus touchée ; les sujets ne manifestent pas d'intérêt pour leur maladie et sont incapables d'en donner tous les détails · les réponses sont lentes. Il n'existe en général pas de désorientation temporo-spatiale. Les fonctions gnosique et praxique sont le plus souvent respectées.

Le coma est un mode de début dans 1/3 des cas ; il touche aussi 1/3 des cas au cours de l'évolution ; il est d'apparition tardive terminale dans 1 cas sur 6. Il apparaît volontiers lors d'une élévation de l'ammoniémie.

L'électro-encéphalogramme est fréquemment perturbé. Les premières modifications à apparaître sont un envahissement du tracé par des ondes lentes de 2 à 6 cycles par seconde. Parfois le tracé est aplati. Les ondes triphasiques bilatérales synchrones ne se voient que lors des comas (ADAMS et FOLEY, BICKFORD).

Le liquide céphalo-rachidien est normal. On

peut y retrouver une augmentation de la glutamine (WALSHE et WHITEHEND) de l'ammonium (Mac DERMOTT) de l'acide pyruvique et de l'acide lactique (AMATUZIO, SELIGSON).

Le syndrome hépatique

Il comporte une hépatomégalie. Les épreuves fonctionnelles sont constamment perturbées (rétention de la BSP, hypocholestérolémie), alors que l'urée, la glycémie, les phosphatases, les transaminases sont normales. Il n'y a pas de modifications électrolytiques : réserves alcalines et potassium sont normaux. Les shunts sont recherchés par les diverses explorations neuroradiologiques: transit baryté oesophagien, splénoportographie, artériographies.

L'hyperammoniémie

Elle est en général élevée et les tests de tolérance à l'ammoniaque sont toujours perturbés.

Parmi les 23 observations avec étude anatomique, étudiées par VICTOR et ADAMS, les auteurs ont trouvé : 16 cirrhoses post-hépatitiques, 2 cirrhoses portales, 2 cirrhoses biliaires, 1 cas inclassable, 2 cas avec parenchyme hépatique normal.

La durée d'évolution est aussi très variable: dans 23 p.cent des cas, la survie est inférieure à 1 an, dans 31 p.cent des cas elle dépasse 5 ans. Parmi ces derniers, le nombre de cas dûs à un shunt chirurgical est très bas, contrairement au nombre global de cas étudiés, laissant supposé la plus mauvaise tolérance de celui-ci.

ANATOMOPATHOLOGIE

-:-

Au cours du syndrome dégénératif hépato-cérébral acquis, les lésions cérébrales peuvent apparaître alors que le foie est encore histologiquement normal.

Elles ne sont donc pas, stricto sensu, secondaires à l'atteinte hépatique.

Mais dans ce cas, le shunt vasculaire porto-cave et son reflet l'hyperammoniémie existent toujours.

Les désordres cliniques n'offrent pas de parallélisme avec les lésions histologiques le parenchyme cérébral peut conserver un aspect encore normal, comme s'il existait un "trouble physiopathologique subtil", toxique ou dysmétabolique (ADAMS et FOLEY).

La première atteinte est astrogliale, de même que dans le coma hépatique aigu avec hyperammoniémie, pouvant s'expliquer par le rôle d'intermédiaire entre capillaires et neurones de la glie astrocytaire.

Macroscopiquement les lésions sont banales, atrophie des circonvolutions, dilatation des ventricules latéraux.

Microscopiquement, il existe une importante spongiose corticale disséminée et une astrocytose diffuse, protoplasmique.

La spongiose est très diffuse, elle prédomine dans le cortex frontal, précental et occipital

ainsi que l'angle supéro-externe du putamen et parfois même la partie voisine du noyau caudé. Elle peut s'étendre à toute l'épaisseur du cortex mais se localise, le plus souvent, aux couches profondes, selon une disposition laminaire ou "pseudo-laminaire".

Elle est faite de microcavitations avec raréfaction neuronale discrète et démyélinisation localisée.

La gliose protoplasmique est constante du type II d'Alzheimer. Les noyaux astrocytaires sont volumineux, basophiles, ils contiennent des granulations P.A.S. positives (INOSI, VICTOR et ADAMS, FOGHILL).

Cette gliose siège dans les couches profondes du cortex cérébral, à la jonction cortex-album cérébelleux dans le pôle supérieur du putamen, le noyau caudé ; elle est plus rare dans le globe pâle, le noyau rouge, le locus niger le noyau dentelé.

Les vaisseaux de moyen et petit calibre sont normaux ; il y a parfois une hyperplasie des capillaires.

Les lésions des formes congénitales et acquises de dégénérescence hépatique et cérébrale ont quelques similitudes topographiques.

Mais si les mêmes structures sont touchées elles ne le sont pas également : les lésions corticales sont prédominantes dans les formes acquises, alors que les lésions nucléaires le sont pour la maladie de Wilson.

Pour VICTOR et ADAMS il y aurait prédominance de cellules à granulations P.A.S. positives, dans la forme acquise.

PATHOGENIE

-:-

La constatation à diverses reprises chez notre malade d'une hyperammoniémie a fait discuter son rôle dans la génèse des troubles neurologiques. Celui-ci a été étudié depuis longtemps.

La détoxication de l'ion ammonium formé au cours des métabolismes cérébraux est assurée par la synthèse de la glutamine selon un équilibre dynamique. Deux mollécules d'ammoniaque se combinent successivement à l'acide alphacetoglutarique et à l'acide glutamique pour former une molécule de glutamine, en présence d' A.T.P. (QUARTEL et WHITEHEAD, KREBS).

L'augmentation d'ammoniaque entraîne une augmentation de la synthèse glutaminique (FLOCK). L'acide glutamique possède une triple fonction dans l'aminorégulation (WEIL-MALHERBE); par amidation, désamination, transamination il fait entrer l'ammonium dans le pool des acides aminés ; apparenté à l'acide alpha céto-glutarique et à l'acide pyruvique, il a par conséquent des incidences sur le cycle de Krebs et joue un rôle respiratoire.

Au cours de l'hyperammoniémie, il est constaté un ralentissement du cycle de Krebs, (BESSMANN) et une augmentation de la glycolyse anaérobie : la consommation d'oxygène diminue et le taux d'acide lactique augmente (SELIGSON).

L'excès d'ammonium entraîne une baisse de l'acide alphacétoglutarique cérébral (BESSMANN), et sa captation est fonction de l'acide alphacétoglutarique utilisable (SUMMERSKILL).

Mais l'injection d'acide glutamique n'influence pas le taux d'acide alphacéto-glutarique chez les Lapins normaux alors qu'elle entraîne une élévation de ce taux lorsque leur foie est préalablement lésé (de SCHEPPER, SEITZ, IBER).

L'injection de glucose intra-veineuse provoque une élévation de l'acide pyruvique lorsque le foie est lésé (AMATUZIO).

Les auteurs concluent à l'origine énergétique des lésions cérébrales lors de l'hyperammoniémie, par défaut de décarboxylation oxydative des acides alphacéto-glutarique et pyruvique, le glucose étant la seule source d'énergie utilisable pour le métabolisme cérébral.

En fait les nombreux travaux expérimentaux effectués pour affirmer le rôle pathogène de l'ammoniaque sur le système nerveux central ne permettent pas de conclure.

Il reste chez notre malade le problème de la décompensation tardive, peut-être liée à la pyléphlébite.

-:-

TRAITEMENT

-:-

Des observations cliniques, il ressort que le but essentiel du traitement cherche à diminuer le taux de l'ammoniémie.

Le régime de restriction protidique améliore rapidement les états de stupeur, la confusion, le coma ; le flapping tremor, le signe de Babinski, la rigidité disparaissent ; les anomalies de l'électro-encéphalogramme régressent (SCHERLOCK, HURWITZ).

Les causes endogènes d'apport de substances microgènes dans la circulation seront également évitées par des antibiotiques à tropisme intestinal, voire des lavements après hémorragie intestinale.

La détoxication de l'ion ammonium par son incorporation dans le cycle de l'urée est favorisée par un apport d'arginine, d'ornithine ou de citrulline (FAHEY, NAJARIAN, HARPER).

Afin d'inhiber le cycle de Krebs qui accompagne l'hyperammoniémie, divers cofacteurs activant peuvent être apportés : l'acide thioctique (STEIGMAN REED, DAWSON), l'A_5MP précurseur de l'ATP.

Dans quelques cas, l'acide glutamique a pu donner des résultats intéressants (PELNER).

Certains facteurs ont un rôle aggravant, induisant les épisodes intercurrents et doivent être évités : les apports exogènes, régime hy-

perprotidique, et endogènes d'ion ammonium, méthionine (MANGOUM) choline (PHEAR, RISSEL), résines échangeuses d'ion ammonium (chlorathiazide) (Van CAULAERT, GABUZDA, Mac DERMOTT) l'acétazolamide. Celui-ci provoque des incidents par l'hypokaliémie et l'acidose qu'il entraîne, accélérant la pénétration de l'ammoniaque dans les cellules nerveuses.

Il est bien évident que le traitement ne peut agir sur les lésions irréversibles, ce qui explique le peu d'amélioration apportée au tremblement, aux mouvements choréoathétosiques, à la détérioration intellectuelle.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons eu l'occasion, à la Clinique Neurologique de la Salpêtrière, de faire l'étude clinique d'un cas de choréo-athétose associé à un dysfonctionnement hépatique acquis.

Des travaux récents, (SHERLOCK 1958, VICTOR et Coll. 1965) ont relaté ce syndrome maintenant bien établi.

Il nous a paru intéressant d'en rapprocher notre observation dont quelques points cliniques nous semblent particuliers.

Le cas que nous étudions est apparu tardivement chez un sujet indemne de tout antécédent neurologique ou hépatique, personnel ou familial, porteur d'une malformation des vaisseaux spléniques.

Le début s'est manifesté par l'apparition de signes neurologiques. Ils ont consisté en mouvements anormaux qui sont diffus et siègent aux membres supérieurs, à la face, aux membres inférieurs, et plus discrètement au tronc. Ils s'associent à une hypotonie. Dans le segment de membre considéré, ils s'observent dans le maintien des attitudes et lors de gestes spontanés, mais cessent au repos ou lors de mouvements volontaires. Cependant, en cas de mouvements volontaires, ils s'accompagnent de véritables mouvements syncinétiques non imitatifs à distance. Ils sont difficilement contrôlables par la volonté.

La distinction entre mouvements choréiques et athétosiques est difficile. Cette particularité est notée par tous les auteurs et rend difficile leur classement parmi les mouvements involontaires.

Ces mouvements choréo-athétosiques s'associent à une détérioration intellectuelle importante.

L'atteinte hépatique est affirmée par l'hépatomégalie et les importantes modifications biologiques (rétention de la B.S.P., bilirubine, cholestérol).

L'absence d'anomalie du métabolisme du cuivre permet d'éliminer une maladie de Wilson.

Il s'y associe des modifications des vaisseaux spléno-portaux, équivalentes d'une fistule d'Eck, dont témoigne l'hyperammoniémie. Celle-ci, longtemps persistante, nous paraît être le reflet d'une véritable encéphalopathie hépatique, constituée progressivement et d'évolution lente.

Il est probable que des lésions cérébrales irréversibles se soient constituées, expliquant la persistance du tableau clinique.

Le problème de la décompensation tardive de ce shunt porto-cave en apparence congénital, est peut-être à mettre en relation avec la constitution secondaire d'une pyléphlébite.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. GARCIN

Vu :
Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ADAMS R.D. and FOLEY J.M.
Neurological changes in more commun types of severe disease.
Trans. Am. Neur. Ass. 1949, 74, 217.

ADAMS R.D. and FOLEY J.M.
The neurological disorders associated with liver diseases.
A. Res. Neur. and Ment. Dis. Proc. 1953, 32, 198.

AMATUZIO D.S. and NESBITT

J. Clin. Invest. 1950, 29, 1486.

BALO J. and KORPASSY B.
The encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat.
Arch. Path. 1932, 13, 80.

BALTZAN M.A., OLSZEWSKI J. and ZERVOS N.
Chronic Portocaval Encephalopathy.
J. of Neuropath. and experiment. Neurology 1957, 16, 410.

BERL S.. TAKAGARI G. and PURPURA D.P.
Metabolic and pharmachological effects of ingested amino-acids and ammonium on cortical epileptogenic lesions.
J. Neurochemist., 1961, 7, 198.

BERL S., CLARKE D.D., TAKAGAKI G., PURPURA D.P. and WAELSCH H.
Carbon dioxide fixation in brain in vivo.
Fed. Proc. 1961, 20, 342.

BESSMANN S. and BESSMANN A.
The cerebral and peripheral uptake of NH ammonium in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 622.

BESSMANN S.P.
The role of ammonium in clinical syndromes.
Ann. Intern. Med. 1956, 44, 1037.

BICKFORD R.G. and BUTT H.R.

J. Clin. Inest. 1955, 34, 790.

BOLLMAN J.L. and MANN F.C.
Studies on the physiology of the liver. The effect of removal of the liver on the formation of ammonia.
Amer. J. Physiol. 1930, 92, 92.

CACHIN
L'encéphalopathie porto-cave.
P.M. 1959, 67, 25, 1031.

Van CAULAERT C., DEVILLER C. et HOFSTEIN J.
Epreuve de l'ammoniémie provoquée. Répartition de l'ammoniaque dans le sang et les humeurs.
C.R. Soc. Biol. 1932, 111, 737.

Van CAULAERT C., DEVILLER C., et HOFF M.
Troubles provoqués par l'ingestion de sels d'ammonium chez l'homme atteint de cirrhose de Laënnec.
C.R. Soc. Biol. 1932, 111, 739.

Van CAULAERT C., et DEVILLIER C.
Ammoniémie expérimentale après ingestion de chlorure d'ammonium chez l'homme à l'état normal et pathologique.
C.R. Soc. Biol. 1932, 111, 50.

DAVIDSON E.A. and SUMMERSKILL H.J.
Physiological aspect of liver disease.
Postgrad. Med. J. 1956, 32, 487.

DAWSON A.M., de GROOTE J., ROSENTHAL W.S. and SHERLOCK S.
Blood pyruvic acid and alpha-ceto-glutaric acid levels in liver disease and hepatic coma.
Lancet 1957, 1, 392.

DELAY J., LEMPERIERE T., WILDOCHER D. et RONDOT P.
Coma hépatique transitoire chez une alcoolique chronique avec une anastomose porto-cave congénitale : évolution démentielle; considération clinique et pathogénique sur un cas d'encéphalopathie porto-cave.
Ann. Méd. Psychol. 1958, 116, 505, 510.

DEMOLES V. et REDALIE L.
Syndromes extrapyramidaux apparentés à la dégénérescence hépato-lenticulaire.
Rev. Neur. 1922, 28, 1248.

MAC DERMOTT W.V., ADAMS R.D. and RIDDEL A.G.
Ammonia metabolism in man.
Ann. Surg. 1954, 140, 539.

MAC DERMOTT W.V., ADAMS R.D.
Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular references to the metabolisme of ammonia.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1.

MAC DERMOTT W.V., BOLUZZI H., NADI G.L. and MONDET A.
Elective portal systemic shunt. An analysis of 237 cases.
New Eng. J. of Med. 1962, 264, 419.

MAC DERMOTT W.V., VICTOR M. and POINT W.W.
Exclusion of the colon in the treatment of hepatic encephalopathy.
N. Engl. J. of Med. 1962, 267, 850.

MAC DERMOTT W.V.
The ammonium tolerance test in the diagnosis of disease of the liver and portal hypertension. Surg. Forum. 1960, 10, 282.

DUDA G.D. and HANDLER P.
Kinetics of Ammonia Metabolism in vivo.
J. Biochem. 1958, 232, 303.

Von EULER H., ADLER E., GUNTHER G. und DAS N.B.
Uber den enzymatischen Abbau und Aufbau der Glutaminsäuer in Tierschen Geweben.
Ztshr. Physiol. Chem. 1938, 254, 61.

FAZEKAS, TICKTIN, and EHRMONTRANT
Am. J. Med. 1956, 21, 843.

FLINCK E.B.
Magnesium deficiency syndrome in man.
J.A.M.A. 1956, 160, 1406.

FLOCK E.V., BLACK M.A., GRINDLAY J.H., MANN F.C. and BOLLMAN J.C.
Changes in free amino acids of brain and muscles after total hepatectomy.
J. Biol. Chemist. 1953, 200, 529.

FLOCK E.V., TYCE E.M. and OWEN C.A.
Utilisation of ^{14}C-glucose in brain after total hepatectomy in rat.
J. Neurochemist. 1966, 13, 1389.

FRIEDLANDER W.S.,
E.E.G. change in hyperammoniema.
E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1956, 8, 513.

FOLEY J.M., ADAMS R.D. and WATSON C.W.
Signifiance of the E.E.G. changes in hepatic coma.
Trans. Am. Neur. Ass. 1950, 75, 162.

GABUZDA G.J., PHILLIPS C.R. and DAVIDSON C.S.
Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of the liver given cation exchange resins.
New Eng. J.Med. 1952, 246, 124.

GALLAGHER L.H., GIEPTA D.N., JUDAH J.D. and REES K.R.
Biochimic changes in liver in acute intoxication. J. Pathol. Bact.1956,76,193.

GEIGER A. and YAMAZAKI S.
Cytidine and uridine requirement of the brain. Fed. Proc. 1956, 15, 71.

GIBSON J.B.
Encephalopathy after porto-caval shunt. Brit. Med. J. 1963, 11, 652.

GOWERS
Manuel of diseases of the nervous system. London J.&.A. Churchill 1888 vol.2 p.656.

GREENFIELD J.G.
Is hepato-lenticular degeneration a clinico-pathological entity.
Proc. Roy. Soc. Med. 1954, 47, 150.

GASTAUT H., SAIER J., MANO T., SANTOS V. et LYAGOUBI S.
Crises épileptiques provoquées par injection intraveineuse concentrée de produits non convulsivants (cas particulier du chlorure d'ammonium).
Rev. Neuro. 1967, 117, 527.

HAHN M., MASSON O., NENCKI M. und PAVLOV J.
Die Eck'sche Fistel zwischen der unt unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für dem Organismus.
Arch. F. Exper. Path. u. Pharmakol. 1893, 32, 161.

HURWITZ L.J., MONGOMERY and BELFAST
Persistant choreo-athetosic movements in liver disease.
Arch. of Neurol. 1965, 13, 421.

INOSE T.
Hepato-cerebral degeneration a special type. J. Neuropatho. Exp. Neurol. 1952, 11, 401.

INOSE T.
Neuropathology of hepatocerebral diseases with some histochemical annotations.

Internat. Congr. of Neuropathology, Abstracts George Theime Verlag, Stuttgart 1961, p.18.

KREBS H.A.
The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia and the enzymatic hydrolysis of glutamine in animal tissue. Biochem. J. 1935, 29, 1951.

KNIPERS F.C.
Ome haemochromatosis met hepato-cerebral degeneration.
These Univ. U.J. Enschede & Zonen, Amsterdam, Haarlem, 1932.

LAURENCE, JACQUEZ, DIENST, POPPEL, RANDALL, and ROBERTS
The effect of changes in blood pH on the plasma total ammonia level.
Surgery 1957, 42, 50.

LEIGH A.D. and CARD W.I.
Hepato-lenticular degeneration. A case associated with postlateral column degeneration.
J. Neuropathol., Exp. Neurol. 1949, 8, 338.

LIVERSEDGE L.A. and RAWSON M.D.
Myelopathy in hepatic disease and port systemic venous anastomosis.
Lancet 1966, 1, 277.

MANGUM S., LAMONS D., and FFIEDLANDER W.S.
Neurological changes in a patient a porto-caval shunt and the relationship to hepatic coma.
Amer. J. of Med. 1956, 21 306.

NESBITT
Excretion of coproporphyrin in hepatic disease. Urinary excretion of coproporphyrin in hepatic insufficiency during episodes characterised by neurologic manifestations. Arch. int.of med.1943, 71, 82.

PELNER H.R.
Toxic effects of ammonium chloride.
J.A.M.A. 1956, 162, 63.

PHILLIPS G.B., SCHWARTZ R., GABUZDA C.J. and DAVIDSON C.S.
The syndrom of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances.
New Eng. J. of Med. 1952, 247, 234.

POSER C.M.
E.E.G. changes and hyperammoniemia.
E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1958, 10, 51.

READ A.J., LAIDLAW J. and SHERLOCK S.
Neuropsychiatric complications of port-caval anastomosis.
Lancet, 1961, 1, 961.

READ L.S.
The chemistry and function of lipoical.
Advances Enzymol. 1957, 18, 310.

RIDDEL A.G., KAPPLE P.N. and MAC DERMOTT W.V.
The etiology of meat intoxication in the Eck fistula.
Surgery 1954, 36, 375.

RICHTER D. and DAWSON R.M.C.
The ammonia and glutamine content of the brain. J. Biol. Chemist. 1948, 176, 1199.

ROBERTS, SCHWARTZ R., PHILLIPS G.B., GABUZDA C.J and DAVIDSON E.A.
J. Labo. & Clin. Med. 1953, 42, 499.

ROSENTHAL F.
A biometric study of the effects of ammonium acetate on electroshoc convulsion.
J. Pharm. Exp. Ther. 1961, 133, 364.

SATOH Y.
Symptoms of central nervous system in the cases of Eck fistula.
Progr. Neurol. Research 1959, 3, 249.

SATOH Y., MIURA S., WAKABAYASHI Y., OHASHI H., SUZUKI H. and TOKUE F.
Hepato-lenticular disease.
Clinical Gastr.

De SCHEPPER
Acides alpha-cétoniques sanguins. Etude clinique et expérimentale en pathologie hépatique.
Rev. Franç. d'études cliniques et biologiques 1958, 3, 211.

SELIGSON D., MAC CORMICK G.J. and SBOROV V.
Blood alpha-ceto-glutarate and pyruvate in liver disease.
J. Clin. Inv. 1952, 31, 611.

SHERLOCK S., SUMMERSKILL W.H.J., WHITE L.P. and PHEAR E.A.
Portal systemic encephalopathy. Neurological complications of liver diseases.
Lancet, 1954, 267, 6836.

SCHERLOCK S.
Pathogenesis and management of hepatic coma.
Amer. J. of Med. 1958, 24, 805.

STAHL J., ROHMER F., BOCKEL, KURTZ D. et IMFER M.
Etudes électro-encéphalographiques au cours de l'ammoniémie provoquée par ingestion de sels ammoniacaux chez les sujets cirrhotiques. Influence du régime protidique sur l'ammoniémie et l'électroencéphalogramme dans la cirrhose.
Communication Soc. E.E.G. de langue française, mai 1959.

STROHMEYER G., MARTINI G.A. und KLINGMULLER V.
Veränderungen von alpha- Ketoglutarsäure Brenztraubensäure und Diphosphopyridinnucleotid bei chronischen Leberkranken.
Klin. Woche. 1957, 35, 386.

SUMMERSKILL W.H.J., DAVIDSON E.A., SHERLOCK S. and STEINER
The neuropsychiatric syndrom associated with hepatic cirrhosis and extensive portal collateral circulation.
Quart. J. of Med. 1956, 25, 245.

SUMMERSKILL W.H.J., WOLFE S.S., and DAVIDSON C.
The metabolism of ammonia and alpha-cetonic acids in liver disease and hepatic coma.
J. Clin. Invest. 1957.

TOGHILL P.J., JOHNSTON A.W., SMITH S.F.
Choreo-athetosis in porto-systemic encephalopathy.
J. Neur. Neurosurg. & Psych. 1967.

TOWER D.B., WHERRETT J.R. and MILKHANN G.M.
Fonctional implication of metabolic compartimentation in the central nervous system.
Regional Neurochemistry ed S.S. KETY & J. ELKESS, Pergamon Press (Oxford), p.65, 1961.

TSUKIYAMA K., MINE R., KOYAMA M., FUKUSHIMA K., FUKAO R., KITAMI T.
Electromyographic studies on the flapping tremors, especially its relationship to hyperammoniemia.
Folia Pstch. Neurol. Japonica 1961, 15,21.

TSUKIYAMA K.
Provocation of abnormal E.E.G. by intervenous administration of ammonium chloride in patients with hepatic diseases.
Med. J. Osaka Univ. 1963, 14, 151.

VICTOR M., ADAMS R.D. and COLE M.
The aquired (non Wilsonien) type of chronic hepatocerebral degencration.
Médecine 1965, 44, 393.

WAELSCH H.
The metabolism of glutamic acid.
Lancet 1949, 2, 1.

WAELSCH H.
Compartimentalized biosynthetic reactions in the central nervous system.
Regional Neurochemistry, ed.S.S. KETY & J. ELKESS - Pergamon press Oxford 1962, p.57.

WALKER R.M., SHALDOM C. and VOWLES K.D.J.
Late results of porto-caval anastomosis.
Lancet 1961, 2, 727.

WALSHE J.M.
Observation on the symptomatology and pathogenis hepatic coma.
Quart. J. Med. 1951, n.20, 421.

WEIL-MALHERBE H.
Studies on brain metabolism. The metabolism of glutamic acid in brain.
Biochem. J. 1936, 30, 665.

WIGGONE R.W. and MALAMUD N.
Demyelinisation resulting from endogene toxic. Associat. Res. Nerv. Dis. Proc. 1950, 25, 59.

Von WOERKOR W.
La cirrhose hépatique avec détérioration des centres nerveux évoluant chez les sujets d'âge moyen.
Nouvelle iconographie de la Salpêtrière 1914, 7, 41.

ZIEVE L., MENDELSON D.F., and GOEPFERT M.
Shunt encephalomyelopathy. Recurrent encephalopathy with reponse to arginine.
Ann. internat. med. 1960, 53 33.